

**Zur Funktion des
enterochromaffinen Zellsystems
des Darms im Experiment**

Klaus Loewer

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555619_0069

AUS DEM
PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

**Zur Funktion des
enterochromaffinen Zellsystems
des Darms im Experiment**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Loewer
aus Hamburg

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Doz. Dr. M. EDER
Korreferent: Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan: Prof. Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 11.4.1961



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
 I. ABSCHNITT	
Die "enterochromaffinen" Zellen (Literaturüberblick und Problematik der Abgrenzung).	6
A. Histochemie der "enterochromaffinen" Zellen	7
1. Darstellungsmethoden der "e.c." Zellen: -	7
Die eosinophilen Zellen	7
Die chromierbaren Zellen	7
Die argentaffinen Zellen	8
Die argyrophilen Zellen	9
Die fluoreszierenden Zellen	10
Die diazotierbaren Zellen	10
Vergleich der mit den verschiedenen Methoden dargestellten Zellkreise	11
2. Chemie der Granula	13
B. Die Morphologie der "enterochromaffinen" Zellen	15
C. Zusammenfassung	17
 II. ABSCHNITT	
Eigene Untersuchungen	18
A. Begründung der Methodik	18
B. Material und Methodik	19
C. Ergebnis	20
1. des Reserpinversuches	20
2. des Autolyseversuches	21
D. Diskussion	21
E. Zusammenfassung	24
 TABELLEN UND ABBILDUNGEN	26
 LITERATURNACHWEIS	31



Als "enterochromaffine" Zellen werden seit CIACCIO (1907) (4) jene Elemente der Darmschleimhaut bezeichnet, welche nach Behandlung mit Kalium-Bichromat-Formol-Lösung eine gelb-braune, basale Granulierung erkennen lassen. Diese basale Granulierung ist ein markantes Merkmal und zugleich Ausdruck einer noch nicht sicher erkannten Funktion. Daher fehlt es nicht an Versuchen, durch andere histochemische Methoden die "enterochromaffinen" Zellen darzustellen, um so die Theorie, es handele sich um eine eigene, von den übrigen Darmepithelien histochemisch und morphologisch gut abgrenzbare Zellart, zu stützen und Aufschlüsse über die funktionelle Bedeutung der Zellen zu erhalten.

Dabei haben sich die argentaffinen und argyrophilen Versilberungsverfahren, die Diazotierung sowie die Sichtbarmachung durch U.V.-Fluoreszenz als Standardmethoden zur Darstellung "enterochromaffiner" Zellen eingebürgert. Inzwischen wurde jedoch mehrfach in der Literatur die Frage erhoben, ob und in welchem Umfang diese so unterschiedlich dargestellten basale gekörnten Zellen einander entsprechen; eine Frage, die den betreffenden Autoren aus folgenden Gründen berechtigt erscheint: -

1. Nicht jede basale gekörnte Zelle läßt sich durch jedes der genannten Verfahren darstellen.
2. Die Darstellbarkeit der Kreise erlischt bei Fäulnis nicht gleichmäßig schnell.
3. Die argyrophilen Methoden unterliegen nicht den strengen Fixationsbedingungen, die für die übrigen Verfahren gelten (Formolfixation).

Schließlich muß als Grund für das zahlenmäßige Überwiegen der argyrophilen Zellen gegenüber den anderen Elementen eine zumindest teilweise Darstellung unspezifischer Formen zusammen mit den tatsächlichen argyrophilen "enterochromaffinen" Zellen in Erwägung gezogen werden, da es sich bei den argyrophilen Methoden um unspezifische Reaktionen mit einem breiten Darstellungsspektrum handelt, im Gegensatz z. B. zur Diazotierung.

Ungeachtet dieser Vorbehalte werden die erwähnten Zellkreise weiterhin als Bestandteile einer einheitlichen, selbständigen Zellart aufgefaßt. FEYRTER (29) spricht vom System der "Hellen" Zellen, in das er die argyrophilen, die argentaffinen, die chromierbaren, die fluoreszierenden sowie gewisse "leere", bauchige Zellformen im Darmepithel einbezieht, - wobei er betont, daß nicht jede "Helle" Zelle argyrophil, nicht jede chromierbar, usw. ist. - ERSPAMER (15) ordnet den verschiedenen Kreisen unterschiedliche Reifegrade zu und versucht so, die Inkongruenz der Kreise durch die Annahme eines Funktionszyklus zu erklären.

In dieser Situation interessiert das Verhalten der durch die erwähnten histochemischen Methoden darstellbaren Gruppen im gerichteten, biologischen Versuch, - insbesondere das gegenseitige Verhältnis von argyrophilen zu diazotierbaren Zellen. Eine entsprechende Belastung läßt sich durch Reserpingaben herbei-

führen. PLETSCHER, BRODIE und SHORE (52) sowie auch ERSPAMER (20, 21) konnten nach dosierten Reserpininjektionen eine Verminderung des 5-Hydroxytryptamins (5-HT) in der Darmschleimhaut nachweisen. Daß in den "enterochromaffinen" Granula 5-Ht vorliegt, haben BARTER und PEARSE (1, 2) wahrscheinlich gemacht. Da die histochemischen Reaktionen sich vorzugsweise an der Granulation abspielen, müßte einer Änderung des 5-HT-Gehaltes eine Minderung der Darstellbarkeit der Körnchen parallel gehen, - und zwar gleichsinnig in allen unterschiedlich dargestellten Kreisen, wenn durch die Methoden ein funktionell einheitliches Zellsystem erfaßt wird.

Eine exakte Abgrenzung besitzt klinisches Interesse, seitdem man in den "enterochromaffinen" Zellen den mutmaßlichen Mutterboden der Carcinome erblickt, die durch bestimmte Krankheitsbilder gekennzeichnet sein können.

I. A B S C H N I T T

Die "enterochromaffinen" Zellen

Literaturüberblick und Problematik der Abgrenzung

Bei dem Versuch, die "enterochromaffinen" Zellen als Elemente einer selbständigen Zellart von den übrigen Darmepithelien abzugrenzen und das funktionelle Gefüge eines solchen Zellsystems histologisch zu kennzeichnen, hat man sich zahlreicher histochemischer und morphologischer Eigenschaften der Zellen bedient. Die dabei auftretende Problematik ist in der Einleitung skizziert worden. Die dort angedeuteten Verhältnisse sollen im folgenden Abschnitt im einzelnen besprochen werden.

A) HISTOCHEMIE DER "ENTEROCHROMAFFINEN" ZELLEN

Gegenstand der bisherigen Forschung sind gewesen: -

1. Die Darstellbarkeit der Zellen,
2. die chemische Struktur der Granula.

1. Histochemische Methoden zur Darstellung der "enterochromaffinen" Zellen

Die eosinophilen, basalkörnnten Zellen

1897 beobachtete KULTSCHITZKY (40) im Darmepithel des Hundes gelegene Zellen, die nach Fixation in einem Gemisch von Kalium-Bichromat, Essigsäure und Alkohol und anschließender Färbung nach Biondi-Ehrlich eine eosinophile, basale Granulierung aufweisen. Die Körnchen liegen bisweilen auch supranuclear. "Die Zellen unterscheiden sich, abgesehen von ihrer Granulierung, in nichts von den gewöhnlichen epithelialen Nachbarelementen."

Eosinophil basalkörnnte Zellen erwähnt auch KULL 1912 (38). Er scheidet sie zunächst von denjenigen Elementen, die nach der inzwischen zur Darstellung basalkörnnter Darmepithelien üblich gewordenen Chromierung gelb-braun gefärbte Granula erkennen lassen. Später (1925) (38) sieht er in der Eosinophilie und Chromaffinität zwei auf Entwicklungsvorgängen beruhende Eigenschaften einer basalkörnnten Zellart.

Die Auffassung vertritt 1933 auch CLARA (5), indem er betont, daß die meisten basalkörnnten Zellen chromierbar und eosinophil zugleich sind, und nur wenige eine der beiden Eigenschaften allein besitzen.

KULL beschreibt jedoch auch besonders große, im unteren Ileum gelegene Zellen mit eosinophilen Granulationen, die, aufgrund morphologischer Unterschiede, von den chromierbaren zu trennen seien. Auch THEVER (56) erwähnt 1930 eosinophil basalkörnnte Zellen, die vornehmlich im unteren Dünndarm- und Dickdarm-Epithel liegen.

Da eine eosinophile Granulierung jedoch kein spezifisches Merkmal ist, tritt die Auffassung, daß es sich bei den basalkörnnten, eosinophilen Zellen des Darmepithels um eine eigene Zellart handelt, erst auf, nachdem nachgewiesen worden ist, daß basalkörnnte Elemente auch durch andere, histochemische Methoden darstellbar sind.

Die chromierbaren, basalkörnnten Zellen

Chromierbare, basalkörnnte Zellen beschreibt 1905 als erster J. E. SCHMIDT (54). Nach Durchführung der Chromreaktion zeigen einzelne Elemente in der Epithelzelle der Darmschleimhaut eine gelb-braune, "staub-feine", basale Granulierung. Voraus-

setzung ist der Zusatz von Formol zur Kalium-Bichromat-Lösung. Ohne diesen Zusatz wird nur eine diffuse Gelbfärbung der entsprechenden Zellen erreicht. (HAMPERL (31), CORDIER (7)). Die Färbung entsteht durch Oxydation der granulären Substanz unter Bildung einer Komplex-Verbindung (CORDIER und LISON (9)). Der positive Ausfall der Reaktion ist nicht spezifisch für ein bestimmtes chemisches Substrat, etwa für Adrenalin (CIACCIO (4)), sondern kennzeichnet nach VERNE (58) alle reduzierenden, aromatischen Verbindungen mit zwei OH-Gruppen oder je einer OH- und NH₂-Gruppe in para- oder ortho-Stellung.

Die Chromaffinität ist daher eine Eigenschaft, die zwar eine elektive Darstellung basalkörniger Zellen im Darmepithel ermöglicht, diese jedoch nicht in spezifischer, substanzgebundener Weise zu erfassen gestattet.

Die argentaffinen basalkörnigen Zellen

1914 benutzt MASSON (47) zur Darstellung basalkörniger Zellen in der Darm-schleimhaut außer der Chromierung erstmalig eine Versilberungsmethode, deren positiver Ausfall auf der Argentaffinität der durch sie erfaßbaren Granula beruht. Abgesehen von der schwarzen Färbung ihrer Körner unterscheiden sich die so dargestellten Zellen von den chromierbaren Elementen weder in ihrer Form, noch in der Feinheit und Verteilung ihrer Granula.

Das von HAMPERL (33) vereinfachte Verfahren MASSONs ist die heute gebräuchliche argentaffine Darstellungsmethode. Hierbei reduziert die Granulation eine ammoniakalische Silbernitratlösung. Es laufen während der Reaktion zwei Vorgänge parallel ab: - die Tönung der Granula durch die Oxydation ihrer Substanz, und die Anreicherung des metallischen Silberniederschlags an der Oberfläche der Körnchen. Während der einen Phase werden die Granula, wie bei der Chromierung, durch Oxydation gelblich tingiert, während der zweiten durch Imprägnation geschwärzt. Verantwortlich für den positiven Ausfall der Reaktion ist demnach das Reduktionsvermögen der Granula, Voraussetzung für dieses wiederum die vorherige Formolfixation (FEYRTER (25)).

Auch die Argentaffinität ist keine Eigenschaft, die spezifisch einer bestimmten Zellart zukommt. Da als Substrate argentaffiner Strukturen nach LISON in besonderem Maße Di- und Poly-Phenole (einwertige Phenole reduzieren die Silberlösung nicht), daneben aber noch zahlreiche andere im Organismus vorhandene Substanzen in Frage kommen, darf man die Fähigkeit zu reduzieren nicht einem einzigen Zellsystem zuerkennen. Dennoch wird der argentaffinen Methode bei korrekter Durchführung die Fähigkeit zuerkannt, eine elektive Darstellung basalkörniger Zellen im Darmepithel zu bewirken. Die Elektivität kann beeinträchtigt werden, wenn die Schnitte zu lange in der Silberlösung belassen werden, da dann allmählich die Kerne, schließlich der ganze Zelleib und eventuell auch zellfremde Gewebsstrukturen wie Bindegewebsfasern, zu reduzieren beginnen (MASSON (47), HAMPERL (33)). In diesem Fall ist eine Differenzierung der ein-

zelenen Zellen nicht mehr möglich, die Zurechnung der diffus geschwärzten Elemente zu einem geschlossenen Zellsystem unzulässig. Weiterhin wird die Elektrizität der Methode für die Darmschleimhaut dadurch eingeschränkt, daß, wie HAMPERL betont, außer den "enterochromaffinen" Granula auch die Pigmente, das Lipofuscin, sowie grobschollig gekörnte, im Stroma der Darmschleimhaut gelegene Zellen argentaaffin sind.

Die argyrophilen, basalkörnten Zellen

Noch weniger als die Argentaaffinität darf die Argyrophilie als spezifische Eigenschaft betrachtet werden.

Es lassen sich zwar durch Zusatz eines Reduktionsmittels, z. B. einer wässerigen Lösung von Formol und Pyrogallol, kräftig geschwärzte, basalkörnte Zellen im Darmepithel darstellen. Jedoch hat bereits MASSON, der die Versilberung am Stück durchführte, auf die Inkonstanz und geringe Spezifität der Methode hingewiesen, da sich die verschiedensten Gewebelemente, in mengenmäßiger Abhängigkeit von der Reaktionsdauer, argyrophil versilbern lassen. Das wird von HAMPERL und ERSPAMER für die Schnittversilberung bestätigt. Die Versilberung setzt nicht gleichmäßig an allen Teilen des Schnittes ein. Auch steigt bei verlängerter Einwirkungsdauer des Reduktionsgemisches die Zahl der versilberten Zellen an. Die Kerne, das Plasma, Propigmente, Pigmente, Lipofuscin, grobschollig gekörnte Stromazellen und eventuell auch ins Darmepithel eingewanderte Leukozyten werden zusätzlich geschwärzt (HAMPERL).

Wenn sich aber umso mehr Zellen des Darmepithels als argyrophil erweisen, je länger die Schnitte dem Reduktionsgemisch ausgesetzt werden, so ist schwer zu objektivieren, bis zu welchem Zeitpunkt diese Zellen als elektiv dargestellt betrachtet werden dürfen, - zumal es angesichts des großen Kreises argyrophiler Strukturen fraglich bleibt, ob der Methode wenigstens bei kurzer Reaktionsdauer eine elektive Darstellungskraft zukommt.

Daß in beinahe allen epithelialen Organen und vornehmlich in den endokrinen Drüsen argyrophile Zellen nachweisbar sind, ist bekannt.

Auch diese Zellen kann man nicht alle aufgrund ihrer Argyrophilie als biologisch gleichwertig betrachten. FEYRTER (27, 29), der zwar die Argyrophilie als eine kardinale Eigenschaft der Hellen Zellen bezeichnet, erklärt immerhin, daß letzteren die periphere Endokrinie nur als gemeinsame Teilfunktion eignet. Außerdem sei nicht jede Helle Zelle argyrophil. - HAMPERL (35) meint, der positive Ausfall der Versilberung an den Zellen der verschiedenen epithelialen Organe spräche nur für die gemeinsame Fähigkeit, als Protargol dargebotenes Silber (bei der Reaktion nach BODIAN) zu binden und dieses nach Einwirkung des zugesetzten Reduktors sichtbar werden zu lassen. Der silberbindende Stoff brauche nicht in jedem Organ der gleiche zu sein.

Weitere Oxydations-Reaktionen

Durch Behandlung mit Oxydationsmitteln wie Natriumjodat in 2-proz. Lösung, Kaliumpermanganat oder Salzsäure ist es gleichfalls möglich, Zellen im Darmepithel darzustellen, die eine gelb gefärbte, basale Granulierung erkennen lassen (HAMPERL (31), CORDIER und LISON (9), CLARA (5)).

In diesem Zusammenhang interessiert die Tatsache, daß bereits nach alleiniger Formolfixation Zellen mit basaler Granulierung im Darmepithel nachzuweisen sind; (Oxydationswirkung? HAMPERL (31)). Diese Granulation ist von unterschiedlicher Ausprägung, meist aber sehr zart gelb gefärbt. HAMPERL glaubt, daß die unterschiedlich starke Tönung der Granula durch Reifungsvorgänge in der granulären Struktur bedingt wird.

Die Eigenfluoreszenz der "enterochromaffinen" Zellen

ERÖS (13) und HAMPERL (33, 34) weisen 1932 als erste auf die gelbliche Fluoreszenz der basalen Granula im U. V.-Licht hin. Zur Abgrenzung des "enterochromaffinen" Zellsystems bietet nach HAMPERLs Auffassung die Fluoreszenz ein gutes Mittel. Die basalkörnten Zellen fluoreszieren nur nach Formolfixation. Die zitronengelbe Fluoreszenzfarbe kommt besonders deutlich in Paraffinschnitten zum Vorschein. Der ebenfalls nur nach Formolfixation mittels der Versilberung nach MASSON-HAMPERL darstellbare Kreis argentaffiner, basalkörnter Zellen im Darmepithel soll sich lokalisatorisch und zahlenmäßig genau mit dem Kreis der fluoreszierenden Elemente decken, obwohl im Paraffinschnitt nicht nur die Granulation gelblich fluoresziert, sondern auch Kernmembran und Chromatinbröckel, sowie die körnchenfreie, apikale Zone, - also Zellteile, in denen bei geglückter Versilberung keine Niederschläge auftreten.

ERÖS betont, daß sich auch in anderen Organen, besonders in den endokrinen Drüsen, fluoreszierende Zellen finden lassen und schließt daher auf eine Verwandtschaft der letzteren mit den "enterochromaffinen" Zellen. HAMPERL kommt nicht zu diesem Schluß, da er meint, es handele sich bei den fluoreszierenden Stoffen anderer Organe teils um Lipide, teils um Abnutzungspigmente. Die gelbe Fluoreszenz der Lipide verschwindet jedoch im Gegensatz zu derjenigen der "enterochromaffinen" Zellen bei Paraffineinbettung. Abnutzungspigmente sollen dagegen schon in unfixiertem Zustand fluoreszieren.

Die diazotierbaren, basalkörnten Zellen

Durch Kupplung der granulären Substanz mit Diazoniumsalzen stellen CORDIER und LISON 1930 (9) basalkörnte Zellen im Darmepithel dar. Die unterschiedlichen Diazoniumsalze kuppeln mit Phenolen in alkalischem, mit aromatischen Aminen in schwach saurem oder neutralem Milieu. Die $-N=N-$ Konfiguration der entstandenen Azo-Verbindung bildet die chromophore Gruppe. Der Farbton hängt von der gekuppelten Phenolverbindung, sowie von dem verwendeten Diazoniumsalz

ab. In vitro werden mit steigendem Molekulargewicht der bei der Kupplung entstandenen Komplexe Farbschattierungen von gelb über rot bis blau erreicht.

Soll die Reaktion zur Darstellung basalgranulierter Zellen im Darmepithel angewandt werden, so ist wiederum die Formolfixation Vorbedingung. Nach angeschlossener Kupplung in alkalischem Milieu treten auf dem gelblichen Untergrund des Präparates die Körnchen der Zellen infolge ihrer kräftigen Tönung klar hervor. Die Färbung der Granula geht nie über rot-orange hinaus (CLARA (5)). Der Farbton sowie die Zahl der durch Diazokupplung erfaßbaren basalgekörnnten Zellen ist unabhängig von der Dauer der Reaktion und von der Konzentration der Diazolösung. Es handelt sich um eine Reaktion, die in ihrem jeweiligen positiven Ausfall (gelb, rot-orange, rot) substanzgebunden ist. Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Redox-Verfahren, insbesondere zu den argyrophilen, kann die Methode als relativ spezifisch gelten.

Weitere "Substanzreaktionen" sind: -

Der Indophenoltest (zum Phenolnachweis), die Reaktion nach VULPIAN (zum Nachweis von ortho-Dioxybenzolderivaten), und die Reaktion nach GIBBS. Bei dieser bildet sich ein Phenolfarbstoff durch Bindung des Phenols an 2-6-Dichlorchinonchlorimin in alkalischer Lösung. Die erzielte Farbe hängt von dem jeweiligen Phenol ab. An den Körnchen läßt sich eine deutliche schwarze bis braunschwarze Färbung erzielen. Nach GOMORI (1948) tritt die Reaktion nicht mit Katechol und para-substituierten Phenolen ein.

Vergleich der mit den unterschiedlichen histochemischen Methoden dargestellten basalgekörnnten Zellen

- a) Die unterschiedlichen histochemischen Methoden decken sich selten in vollem Umfang. Sie überschneiden einander (FEYRTER (25, 29)). Das kommt einmal im mengenmäßigen und lokalisatorischen Verhalten der einzelnen Kreise zum Ausdruck: -

Im Darmepithel überwiegen die argyrophilen Zellen zahlenmäßig gegenüber allen anderen basalgekörnnten Elementen. HELLWEGS (36) vergleichende Untersuchungen zeigen, daß der kleinere Kreis der argentaffinen Zellen eine ungleichmäßigere Lokalisation aufweist als der größere der argyrophilen. Erstere kommen streckenweise gehäuft vor und streckenweise vermindert, wobei sich die ausgeprägteste Häufung in der Appendix, eine deutliche Verminderung bisweilen im Dickdarm zeigt. Die argyrophilen Zellen findet Hellweg gleichmäßig über die gesamte Schleimhaut verteilt. Sie sind in der Appendix nicht vermehrt. Die notwendige Folgerung, daß neben argyrophilen und gleichzeitig argentaffinen Zellen auch nur argyrophile und nur argentaffine Elemente vorkommen, bestätigen Hellwegs Untersuchungen mit dem Vergleichsmikroskop.

Auch ERSPAMER (15) hat 1938 durch Vergleich unterschiedlich fixierter,

benachbarter Schnitte das Vorhandensein nur argyrophiler (er nennt sie argentofil, "praeenterochromaffin"), weniger nur argentaffiner (reifer "enterochromaffiner") und zahlreicher argyrophiler und gleichzeitig argentaffiner, basalgekörnter Zellen festgestellt. Nur argyrophile Zellen findet er vornehmlich im unteren Dünndarm und im Dickdarm (Katze, Hund). ERSPAMER erklärt die Überschneidung des argyrophilen mit dem argentaffinen Zellkreis durch die Annahme zweier verschiedener granulärer Substanzen: das argentaffine und chromierbare "Enteramin" ist nur nach Formolfixation als Granulation darstellbar. Es ist das funktionell wirksame Produkt der reifen "enterochromaffinen" (argentaffinen) basalgekörnten Zellen. Es reduziert und fluoresziert. Die argyrophile basale Granulation der "praeenterochromaffinen" Zellen ist auch nach Alkohol-Fixation darstellbar. "Praeenterochromaffin" nennt ERSPAMER außer den rein argyrophilen auch diejenigen basalgekörnten Zellen, deren Argyrophilie zugunsten der Argentaffinität abnimmt. Jede argyrophile Zelle hat die Fähigkeit, argentaffin und damit - in bezug auf die Enteramin-Produktion - "reif" zu werden. Nicht jede argyrophile Zelle muß aber diesen Reifungszyklus durchlaufen. Die Möglichkeit, daß die "praeenterochromaffine" Zelle als solche eine gesonderte Funktion ausübt, besteht.

FEYRTER (25) sieht 1934 bei vergleichenden Untersuchungen oft beträchtlich mehr argentaffine als chromierbare Zellen und wagt daher nicht zu entscheiden, ob die reduzierende Substanz in beiden die gleiche ist. Das Duodenum ist niemals arm an Zellen beider Gruppen, obwohl es nicht der zellreichste Abschnitt zu sein braucht.

ERSPAMER (15) erörtert die Frage, wie weit die basalgekörnten, eosinophilen Zellen des unteren Dünndarms und des Dickdarms (Katze, Hund) und die in dieser Region besonders reichlichen rein argyrophilen Zellen einander entsprechen. THEVER (56) findet 1930 in diesen Abschnitten eosinophil basalgekörnnte Zellen, die nicht argentaffin sind. Die eosinophilen sowohl als auch die chromierbaren Granula geben eine positive Diazoreaktion. Beide sind nach Oxydation, die nach THEVER und CLARA bei den nur eosinophilen Zellen keine gelbliche Tönung der Granula hervorruft, diazo-negativ (CLARA (6,5)). Über das Verhältnis zwischen argyrophilen und diazotierbaren Zellen existieren keine ausreichenden Angaben. Die eigenen Untersuchungen lassen jedoch ein deutliches zahlenmäßiges Überwiegen der argyrophilen Elemente erkennen.

Keine der besprochenen Redox-Methoden stellt nur im Darmtrakt mehr oder weniger elektiv Epithelien dar. Außer den eosinophilen kommen argyrophile (sowohl nach GROSS-SCHULZE als auch nach BODIAN darstellbar) - und fluoreszierende - Zellen ubiquitär vor. Aber auch argentaffine und chromierbare Zellen sind in ihrem Vorkommen nicht auf den Verdauungstrakt zu begrenzen (ERSPAMER (15), u.a.), doch scheinen sie im Organismus nicht so

verbreitet zu sein wie die Elemente der ersten Gruppe.

In welchem Umfang durch die "substanzgebundenen" Reaktionen außerhalb des Darmtraktes gekörnte Zellen nachzuweisen sind, entzieht sich unserer Kenntnis.

- b) Der Erfolg der histochemischen Methoden hängt - wie einige Autoren immer wieder betonen (HAMPERL (35), CLARA (5), FEYRTER (25), u. a.) - vom Zeitpunkt der Fixation ab: - Chromierbarkeit, Argentaffinität, Diazotierbarkeit sowie U.V.-Fluoreszenz erlöschen etwa 5 bis 6 Stunden nach dem Tode, wenn nicht bis dahin die Formolfixation durchgeführt wird. Die argyrophil basalkörnten Zellen sollen auch im unfixierten Leichendarm über längere Zeit erhalten bleiben. Diesbezügliche Angaben über die Eosinophilie haben wir in der Literatur nicht gefunden.
- c) Die Abhängigkeit der verschiedenen histochemischen Methoden von der Formolfixation wird gleichfalls betont. Nach Formolfixation geben alle Methoden einen positiven Ausfall. Vorbedingung für ein positives Ergebnis ist die Formolfixation vor Durchführung der Chromierung, der Reduktion in der Fontanaschen-Lösung ohne zugesetzten Reduktor, der Diazokupplung sowie für den Nachweis der U.V.-Fluoreszenz (FEYRTER (25), ERSPAMER (15), PEARSE (51) u. a.).

Argyrophile und eosinophile basale Körnchen sind auch nach Fixierung in Alkohol oder Formol-Alkohol nachweisbar (HAMPERL (32), ERSPAMER (15), PEARSE (51)).

Die Notwendigkeit der Formolfixation wird durch die Annahme begründet, daß die Körnchen Kondensationsprodukte einer spezifischen Substanz mit dem Formol seien. (LISON (46), SHEPERD, WEST und ERSPAMER (55), PEARSE (51) (2)). Diese Annahme träfe nach dem Gesagten für die nur eosinophile und nur argyrophile Granula nicht zu.

2. Chemie der Granula

Die unterschiedlichen histochemischen Reaktionen überschneiden einander, obwohl ihre Substrate in jedem Fall in den doch offenbar spezifischen basalen Körperchen verankert sind. So wird die allgemeinere Frage nach der Gleichwertigkeit dieser Methoden und damit auch nach der funktionellen Einheit der durch sie erfaßbaren Granula präzisiert durch die Frage nach dem chemischen Aufbau der Körnchen.

Schlüsse auf die chemische Zusammensetzung der granulären Substanz wurden gezogen a) aus dem positiven Ausfall der erwähnten histochemischen Reaktionen, b) aufgrund der Identifizierung der chemischen Struktur von Extrakten aus der Darmschleimhaut: -

- a) Positive Diazoreaktion in alkalischem Milieu und positiver Indophenoltest wiesen auf das Vorliegen eines Phenols hin. Die positiven Oxydationsreaktionen (Chrom, Silber) sowie die positive Additionsreaktion mit Chinon sprachen für ein ortho- oder para-Diphenol, - die positive Eisenchloridprobe (VULPIAN) und die Farbstabilität der Azoverbindung bei weiterem Zusatz von Alkali für ein ortho-Di-phenol mit in ortho-Position erfolgter Kupplung. Die para-Stellung erschien durch eine Seitenkette besetzt, da sonst dort die Kupplung hätte stattfinden müssen. Das entsprechende ortho-Di-phenol ist das Katechol (CORDIER u. LISON (9), CLARA (5), CANAL (6), LISON (46)).

Gegen ein ortho-Di-phenol und für ein meta-Di-phenol, das Resorzin, sprach die positive Reaktion nach GIBBS, die in vitro mit Katechol negativ, mit Resorzin aber positiv verlief. Die Reduktionskraft des Katechols wurde durch Behandlung mit Na-Jodat oder Dichromat vermindert, während die des Resorzins unvermindert erhalten blieb. Die bräunliche Farbtonung, die bei Diazotierung von Katechol entstand (mit Echtrotsalz B), war unterschiedlich von derjenigen, die sich bei der "enterochromaffinen" Granulation fand, - die leuchtend orange Färbung des diazotierten Resorzins hingegen nicht (GOMORI 1948).

- b) ERSPAMER (17, 18) stellt aus "e.c."-zellhaltigen Geweben Extrakte her, die eine pharmakologisch aktive Substanz enthielten und erachtete diese Substanz als identisch mit dem argentaffinen Enteramin. Den aktiven Faktor eines solchen Extraktes aus der Speicheldrüse von Octopus Vulgaris identifizierten ERSPAMER und Mitarbeiter (22, 24) als 5-Hydroxytryptamin (5-HT). Da ERSPAMER die Granula als den Ursprungsort dieser Substanz betrachtete, folgerte er, daß ganz allgemein die "enterochromaffinen" Zellen auch anderer Organe, speziell aber die der Darmschleimhaut, 5-HT enthalten. Der Beweis hierfür gelang ihm nicht, da die Indolreaktion in vitro mit unfixiertem 5-HT zwar positiv ausfiel, an den mit Formol behandelten Schnitten aber ohne Ergebnis blieb, genauso wie bei formolfixiertem 5-HT in vitro. Diese Fixation ist aber zur Darstellung der Granula notwendig. Das wird verständlich durch jene bereits erwähnte Theorie, die in der Granula ein (gelblich gefärbtes) Kondensationsprodukt des 5-HT mit dem Fixationsmittel erblickt.

Einen Hinweis zugunsten des 5-HT ergibt der Vergleich der U. V.-Fluoreszenz von Katechol, Resorzin, 5-HT und der Granula jeweils in fixiertem und unfixiertem Zustand. Katechol zeigt keine Fluoreszenz, Resorzin nur in unfixiertem Zustand, 5-HT und die Granula dagegen nur nach Formolfixation (BARTER und PEARSE (?)). Der Gehalt der fluoreszierenden, nur nach Formolfixation darstellbaren Granula an 5-HT bzw. an einem Kondensationsprodukt desselben (ein Beta-Carbolin? PEARSE) ist demnach wahrscheinlich. Aus diesem Grunde wird in den letzten Jahren mit dem Begriff der "enterochromaffinen" immer mehr derjenige der 5-HT-haltigen Zelle verknüpft, ohne daß die

"Chromaffinität" letzterer in jedem Falle erwiesen ist. Die Frage bleibt, ob in der argyrophilen Granulation, die nicht nur nach Formolfixation darstellbar sein soll (s. o.), neben dem 5-HT - oder teilweise auch ohne diese - eine andere Substanz vorliegt, die auch nach Alkohol-Fixation als granuläre Struktur sichtbar wird. (Die Frage bezieht sich in gleichem Maße auf die eosinophilen Granula).

Daß in unfixiertem Zustand bereits eine Körnelung in den Zellen vorhanden ist, wird bezweifelt. Die einzige Angabe hierüber stammt von CORDIER (8), der im frischen Zupfpräparat nach supravitaler Färbung mittels Neutralrot Zellen mit basaler Granulierung zu sehen glaubte.

Demnach ist nicht zu entscheiden, ob die Körnchen aller basalgranulierten Zellen im Dienste einer (peripheren) inneren Sekretion stehen. Da das 5-HT aber eine physiologisch aktive Substanz darstellt, ist das für diejenigen Zellen anzunehmen, deren Granula nur nach Formolfixation nachweisbar ist. Auch diesen Zellen muß die Möglichkeit einer gleichzeitigen Exokrinie eingeräumt werden; denn CORDIER (8) und HAMPERL (31) haben gezeigt, daß sich beim Meerschweinchen nach Bilocarpininjektion die apikale Granulation auflöst; (beim Meerschweinchen sowie bei den meisten Säugern finden sich im Gegensatz zum Menschen die Körnchen in stärkerem oder geringerem Umfang über den ganzen Zelleib ausgebreitet). Fädige Sekretionserscheinungen, lumenwärts gelegen, sprechen gleichfalls für eine gewisse Exokrinie (FEYRTER (25)).

B) DIE MORPHOLOGIE DER "ENTEROCHROMAFFINEN" ZELLEN

Es bleibt zu untersuchen, ob durch gemeinsame, morphologische Merkmale der verschiedenen Kreise die Annahme ihrer systematischen Einheit und Identität begründet werden kann, so daß die geschilderten Überschneidungen der histochemischen Methoden nur auf eine funktionell bedingte und damit auch chemische Differenzierung (z. B. Reifungsprozeß bis zur Endsubstanz) innerhalb eines morphologisch abgrenzbaren Zellsystems zurückgeführt werden können, - und das, ohne eventuell unspezifisch erfaßbare Zellstrukturen berücksichtigen zu müssen.

Eingehende morphologische Betrachtungen stammen von SCHMIDT (54), HAMPERL (31, 32), CLARA (5), FEYRTER (25) u. a.:

Die basalgekörnten Zellen, seien sie nun durch argyrophile oder argentaffine Versilberung, durch Chromierung oder durch Diazotierung dargestellt, sind in der Mehrzahl einheitlich strukturiert: - sie liegen in der Epithelzelle "mehr an der Basis als an der Lichtung" (FEYRTER) und haben eine flaschenartige bis dreiecksähnliche Gestalt. Ob sie in jedem Fall mit dem flaschenhalsförmigen Ausläufer das Lumen erreichen, ist schwer zu entscheiden. Bilder, in denen das nicht der Fall zu sein scheint, können durch ungünstige Schnittführung erklärt werden. Andererseits erreichen jene abgeplatteten Formen, die sich an der Basis - beson-

ders am Fundus der Brunnerschen Drüenschläuche - korbzellenartig ausbreiten, die Darmlichtung sicherlich nicht (HAMPERL).

Der Kern liegt von der Basis abgerückt. Er ist groß und rund, bei einigen Tieren auch quer-oval und chromatinarm.

Man findet die Zellen, die einzeln - bisweilen in Gruppen zu zweit - vorkommen, zahlreicher in den Krypten als in den Zotten.

Bei einer solchen morphologischen Typisierung dürfen aber Befunde nicht übersehen werden, die zeigen, daß die Gestalt basalkörniger Zellen nicht immer dem Schema entspricht. Nach HAMPERL gleicht die Form des Zelleibs oft vollkommen derjenigen der Nachbarzellen, besonders in den Zotten, wo sie meist prismatische Gestalt haben. SCHMIDT hat nicht nur die von der Basis abgerückte Lage des Kernes beschrieben, sondern bei vielen der "enterochromaffinen" Zellen eine basisnahe Kernlage festgestellt. Bisweilen erscheint der Kern dicht zum Lumen emporgerückt. Dabei liegen die Granula kometenschweifartig hinter ihm gruppiert, so daß SCHMIDT meint, "diese Zellen befänden sich auf der Durchwanderung". Die Kerne der Nachbarzellen können oft so groß sein wie diejenigen einer typischen basalkörnigen Zelle. Deren Kern wiederum kann der normalen Größe der Nachbarkerne entsprechen (CLARA).

Es ist also ohne histochemische Vorbehandlung, allein auf Grund der genannten morphologischen Eigenheiten, nicht sicher zu entscheiden, ob es sich bei einer bestimmten Zelle um ein zum "enterochromaffinen" Zellsystem gehörendes Element handelt. Daher ist eine exakte Abgrenzung des Systems auf Grund morphologischer Merkmale allein nicht möglich.

Dem Hinweis, daß die basale Granulierung ein zur exakten Abgrenzung genügend sicheres morphologisches Merkmal sei, kann einmal durch die zuvor angeführten histochemischen Überlegungen begegnet werden, zum anderen durch den nochmaligen Hinweis darauf, daß Granulationen, deren Darstellung durch Versilberung geschieht, unspezifisch sein können. Außerdem müssen zum "e. c."-System auch Zellen gerechnet werden, die keine Granulierung erkennen lassen, die aber morphologisch den oben erwähnten Formen entsprechen. Diese sogenannten "leeren" Elemente werden von THEVER (56), CLARA (5), ERSPAMER (15, 16) und FEYRTER (25 - 29) erwähnt. Die Autoren halten sie für Zellen, welche sich ihres Funktionsproduktes entledigt haben. FEYRTER ist der Ansicht, daß jede Zelle des Systems unter Wasseraufnahme zu einem solchen "hellen, wie leer anmutenden, bauchigen" Gebilde werden kann. In manchen dieser Zellen lassen sich noch einzelne Körnchen nachweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

Betrachten wir zusammenfassend die soeben erörterten, der Literatur entnommenen Angaben, so ergibt sich das in der Einleitung umrissene Bild: -

Im Darmepithel können basalgekörnte Zellen durch histochemische Methoden unterschiedlicher Spezifität dargestellt werden. Die auf diese Weise erfaßten Zellkreise decken sich nicht in vollem Umfang. Insbesondere differiert der argyrophile Kreis mit den anderen Gruppen. Man hat weit mehr argyrophile als jeweils argentaffine, chromierbare, diazotierbare oder fluoreszierende basalgekörnte Zellen gefunden. Erstere sollen auch nach Alkoholfixation erfaßbar sein, während letztere nur nach Formolfixation dargestellt werden können. Am unfixierten Material soll die Argyrophilie im Gegensatz zu den übrigen histochemischen Eigenschaften länger als 5-6 Stunden erhalten bleiben. Kompliziert werden die Verhältnisse noch dadurch, daß die argyrophile Versilberung als die unspezifischste der erwähnten Methoden gilt und deshalb damit gerechnet werden muß, daß durch diese neben systematisch zusammenhängenden basalgekörnten Zellen auch fremde Elemente durch unspezifische granuläre Strukturen, in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer markiert werden.

Aus diesen Gründen erhebt sich die Frage, wie weit die argyrophilen den auch anders erfaßbaren, basalgekörnten Zellen entsprechen. Insbesondere interessiert die Identität der argyrophilen mit den sogenannten "enterochromaffinen" Zellen. Als solche bezeichnet man sei einigen Jahren üblicherweise nicht eigentlich, wie CIACCIO (4), die tatsächlich chromierbaren Formen, sondern all jene Elemente, in denen BARTER und PEARSE (2) unter Ausnutzung der U.V.-Fluoreszenz nach Formolfixation 5-Hydroxytryptamin nachgewiesen haben. Ob diese Zellen tatsächlich alle chromierbar sind, ist nicht untersucht worden.

Auch ohne Ergebnisse des eigenen Versuchs zu Hilfe zu nehmen, läßt sich vermuten, daß den sogenannten "enterochromaffinen" Zellen in diesem Sinne die diazotierbaren Elemente am ehesten entsprechen, da ihre Darstellung durch die bestspezifische Methode (Substanznachweis) geschieht.

Auch die argentaffine Versilberung, die Chromierung, die Diazokupplung und die U.V.-Fluoreszenz sollen teilweise Ergebnisse zeigen, die sich in geringem Grade überschneiden. Doch sind die Angaben der Autoren unsicherer als diejenigen, welche den argyrophilen Zellkreis betreffen.

Man hat versucht, die zahlenmäßige, lokalisatorische und eventuell auch chemische Inkongruenz durch Annahme eines umfassenden Systems basalgekörnter Zellen zu erklären (zu dem aufgrund ihrer morphologischen Merkmale auch die leeren, bauchigen Formen zählen, welche FEYRTER und andere beschrieben haben). Den einzelnen Elementen dieses Systems eignen dann in unterschiedlicher Weise eine (oder mehrere jener Eigenschaften, die Grundlage ihrer verschiedenartigen Darstellungsmöglichkeiten sind. Diese Gruppen basalgekörnter Zellen können entweder zusammenhanglos nebeneinander bestehen, ohne daß diese oder jene, bei-

spielsweise nur argyrophile Zelle jemals auch oder nur argentaffin, diazotierbar usw. wird, - mit Ausnahme von besonderen physiologischen (Not-)Situationen, in denen solche Übergänge dann doch stattfinden können (FEYRTER (25, 29)): - Oder die unterschiedlichen Elemente sind funktionell ständig miteinander verbunden, etwa im Sinne eines Funktions- oder Reifungszyklus, wie ihn ERSPAMER (15) und andere diskutiert haben.

Ob und in welchem Umfang hier tatsächlich funktionelle Beziehungen bestehen, ist jedoch noch nicht erwiesen, da keine vergleichenden Untersuchungen der Zellkreise während der Belastung des Systems existieren. (Den Untersuchungen von ZBINDEN, PLETSCHER und STUDER (59) liegt eine andere Fragestellung zugrunde.)

Um der Beantwortung der Frage nach den funktionellen Zusammenhängen, vornehmlich der argyrophilen und der diazotierbaren Granula näherzukommen, wurde von uns das Verhalten der histochemischen Methoden im gerichteten, biologischen Versuch überprüft. Methodik und Ergebnis der Untersuchung sind Inhalt des folgenden Abschnittes.

II. A B S C H N I T T

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Begründung der Methodik

Ziel eigener Untersuchungen war es, im gerichteten biologischen Versuch den Ausfall der histochemischen Methoden, die zur Darstellung der "enterochromaffinen" Zellen dienen, zu studieren. Im vorhergehenden Abschnitt wurden die Gründe für ein solches Experiment erläutert.

Einleitend hat der von PLETSCHER, SHORE und BRODIE (52) sowie auch von ERSPAMER (20, 21) erprobte Effekt des Rauwolfia-Abkömmlings Reserpin auf den 5-HT-Gehalt des Darmes Erwähnung gefunden: BRODIE und ERSPAMER stellten unabhängig voneinander fest, daß nach gemessener Injektion von Reserpin eine Ausschüttung des 5-HT aus der Darmschleimhaut ins Blut erfolgt. Der Ausschüttung schließt sich ein Tiefstand des 5-HT-Gehaltes bis zu $1/2$ - 1 - 2 Tagen an. Hierbei gibt es offenbar artspezifische Unterschiede (siehe Abb. II). Nach dieser Zeit beginnt der langsame Wiederanstieg des 5-HT-Gehaltes zum Ausgangswert.

Durch Reserpingabe lassen sich demnach die Stätten der 5-HT-Bildung oder Speicherung im Darmtrakt einer gerichteten Belastung unterziehen. Als ein solcher Ort muß nach den Befunden von BARTER und PEARSE (1, 2) mit großer Wahrscheinlichkeit die Granula der "enterochromaffinen" Zellen gelten. Daher wird es möglich sein, durch die mittels Reserpininjektion erzielte Ausschüttung von 5-HT aus dem Darm gleichzeitig die Bildung der Granula - und damit die histologische Differenzierbarkeit - der "enterochromaffinen" Zellen zu beeinflussen.

Vergleicht man während dieser, in physiologischen Grenzen erfolgenden Belastung den Ausfall der in Rede stehenden histochemischen Reaktionen miteinander, so wird der Grad ihres gleichgerichteten bzw. differierenden positiven Ausfalls eine Aussage über den funktionellen Zusammenhang und die Einheitlichkeit der entsprechenden Kreise basalkörniger Zellen ermöglichen. Aus den im vorigen Abschnitt erörterten Gründen gilt das besondere Interesse den Beziehungen zwischen diazotierbaren und argyrophilen basalkörnigen Zellen, zum anderen aber auch den durch unterschiedliche Versilberungstechnik dargestellten Darmepithelien.

Einen weiteren Aufschluß über das Verhalten der histochemischen Methoden versuchten wir zu gewinnen, indem ein Teil des Untersuchungsmaterials einer stundenweise zunehmenden Autolyse ausgesetzt wurde, bevor es zur Färbung gelangte. Denn daß Argentaffinität, Diazotierbarkeit, Chromierbarkeit und U.V.-Fluoreszenz am unfixierten Leichendarm nach wenigen Stunden erlöschen, die Argyrophilie dagegen länger als 5 - 6 Stunden post mortem nachweisbar bleibt, spricht für einen Unterschied zwischen der argyrophilen und der nur formolfixierbaren granulären Substanz. Zur Klärung der Frage nach den Beziehungen zwischen den Diazo- und Silberzellen ist es daher sinnvoll, autolytisches Material - zeitlich gestuft - der argyrophilen und argentaffinen Versilberung sowie der Diazotierung zu unterwerfen.

B) Material und Methodik

An 46 erwachsenen Meerschweinchen wurden folgende Versuche durchgeführt: -

20 Tiere erhielten eine einmalige intraperitoneale Injektion von Reserpin-Reinsubstanz (5 mg pro kg Körpergewicht). Herstellung nach den Angaben von PLETSCHER, BRODIE und SHORE (52).

20 weitere Tiere erhielten eine intraperitoneale Injektion des Lösungsmittels zur Kontrolle.

Nach der Injektion wurden je 1 oder 2 der Versuchstiere sowie der entsprechenden Kontrolltiere durch Kopfschlag getötet, und zwar in folgenden Zeitabständen: - 1/2, 1, 2, 3, 4, 6, 16, 20, 24, 48, 72, 120, 168 Stunden.

Entnahme eines 1 cm langen Duodenumstückes, 1 cm distal des Pylorus. Fixation in mehreren Scheiben in 10 % Formol 6 Tage lang. Paraffin-Einbettung. Es kommen folgende Reaktionen zur Anwendung: -

1. Diazoniumreaktion mit Echtrotsalz B (5, 51)
2. Reaktion nach GIBBS (51)
3. Reaktion nach SCHMORL (s. PEARSE) (51)
4. Reaktion nach MASSON-HAMPERL (33)
5. Silberreaktion nach FEYRTER (Standardmethode (28))
6. Reaktion nach BODIAN (Modifikation nach HELLWEG-HAMPERL) (36).

Die Bestimmung der Zellzahl erfolgte nach Auszählung von je 4 bis 5 Querschnitten aus verschiedenen Höhen des entnommenen Stückes pro Reaktion und Versuchstier. Durch 2 Untersucher wurden alle Schnitte, ohne Kenntnis des jeweiligen Versuchs (verschlüsselt) doppelt ausgezählt, - insgesamt etwa 200.000 Zellen.

Für die Autolyseuntersuchung wurden von normalen Duodenalstücken die Anfangs- und Endstücke zur Kontrolle sofort fixiert, die dazwischen liegenden Scheiben einer stundenweise zunehmenden Autolyse im Brutschrank bei 37 ° C ausgesetzt, danach fixiert, eingebettet und den oben genannten Reaktionen unterworfen.

C) E r g e b n i s

1. Reserpinversuch - (s. Abb. I, II, III, Tab. I).

- a) Schnitte, die den Reaktionen Nr. 1 - 2 und 4 - 6 unterzogen worden waren, ließen einzeln in der Epithelzeile gelegene Zellen mit einer kräftig angefärbten Granulation erkennen. Diese Granulierung erstreckte sich meist über den gesamten Zelleib (eine Beobachtung, die auch PATZELT beim Meerschweinchen gemacht hat). Die diazotierte und die nach GIBBS dargestellte Granulation zeigte eine feinere Beschaffenheit, als die argyrophilen Körnchen. Die nach SCHMORL behandelten Schnitte ließen dunkel- bis grünblau markierte Zellen erkennen. In ihnen war keine deutliche Granulierung sichtbar.
 - b) Der durch Reserpin erzeugte Effekt äußerte sich in einer vom Zeitpunkt des Todes abhängigen Verminderung der gefärbten Zellen. Dieser Effekt war in den Kontrollschnitten nicht nachweisbar. Weiterhin zeigten sich in allen Reaktionskreisen Formen, deren Plasma arm an Granula war. Die restliche Körnelung schloß dann zwischen sich vakuolenartige Räume und freie Plasmastraßen ein. (s. Abb. I).
 - c) In guter zeitlicher Übereinstimmung mit den erwähnten Versuchsergebnissen von BRODIE, PLETSCHER und SHORE (52) am Duodenum des Kaninchens (s. Abb. II) wurde nach Reserpingabe eine Abnahme der durch Diazotierung darstellbaren Zellen gefunden. Die ausgezählten Werte sind in Tab. I angeführt. Nach 24 Stunden waren so gut wie keine Zellen mehr nachzuweisen; dann erst stieg die Zellzahl wieder langsam an. Einer zahlenmäßigen Schwankung, die derjenigen der diazotierbaren Elemente gleichgerichtet war, unterlagen die nach GIBBS und SCHMORL erfaßbaren Zellen (s. Abb. II).
- Die argentaffinen Zellen kamen etwa doppelt so häufig vor wie die erwähnten drei Kreise, verhielten sich aber bei 5-HT-Ausschüttung wie diese: -

ihre Zahl sank in 24 Stunden bis nahe an den Nullwert, um dann etwas schneller als es bei den übrigen Reaktionen der Fall war, zum Ausgangswert anzusteigen (s. Abb. III).

Auch die Menge der argyrophilen Zellen sank von einem Ausgangswert ab, der mit demjenigen der argentaffinen Elemente ungefähr übereinstimmte. Bei 24 Stunden war jedoch erst die 100'er Grenze erreicht, die nicht unterschritten wurde (s. Abb. III).

- d) Bei Verlängerung der Reaktionszeit wurden wesentlich mehr argyrophile Zellen erfaßt. Dabei nahm das Ausmaß der nun zusätzlich erfaßbaren Zellen umso mehr zu, je mehr Zellen nach der 5-HT-Ausschüttung ihre argyrophile Reaktionseigenschaft (nach der Standardmethode) verloren hatten. Offenbar wurde aber auch bei der verlängerten Versilberung ein gewisser Höchstwert nicht überschritten. Dieser Höchstwert wurde bei der Reaktion nach BODIAN von vornherein erreicht. Diese Reaktion ließ keine deutliche Schwankung der Zellzahl erkennen. Sie lag während der Wirkungszeit des Reserpins gleichbleibend hoch über den Werten, die mittels der übrigen Reaktionen erhalten wurden.

2. Der Autolyseversuch - (s. Tab. II)

Die Untersuchung über das zahlenmäßige Verhalten der Zellen nach künstlicher Autolyse bestätigt die bekannte Tatsache, daß nach 5 - 6 Stunden post mortem die Reaktion nach GIBBS und SCHMORL, sowie die Diazomethode genauso negativ ausfallen, wie die argentaffine Methode nach MASSON-HAMPERL. Argyrophile Zellen bleiben dagegen, wenn auch in deutlich geringerer Anzahl als vorher, nachweisbar.

D. DISKUSSION

Angesichts der erhobenen Befunde ergibt sich die Frage, welche Schlüsse aus dem Verhalten der histochemischen Reaktionen nach Reserpinzufuhr gezogen werden dürfen. Die Abnahme des 5-HT-Gehaltes der Darmschleimhaut (s. PLETSCHER, SHORE und BRODIE, 1955 (52)) verläuft zeitlich und quantitativ parallel zur Abnahme der durch Diazotierung darstellbaren, basalkörnigen Zellen. Nach 15 Stunden sind kaum noch Diazozellen nachweisbar. Durch Diazotierung nach Formolfixation wird daher offenbar ein funktionell einheitlicher Kreis basalkörniger Zellen erfaßt, dessen spezifische granuläre Substanz das 5-HT ist.

Die nach GIBBS darstellbaren, basalkörnigen Zellen entsprechen den diazotierbaren Elementen, da die Abnahme ihrer Zahl derjenigen der diazotierbaren Formen sowie dem zeitlich gestuft sinkenden 5-HT-Gehalt gleichgerichtet verläuft.

Durch diese beiden Reaktionen, die zum Substanznachweis geeignet sind, erscheinen demnach die 5-HT-haltigen "enterochromaffinen" Zellen **bestmöglich** abgegrenzt.

Auch die Argentaaffinität läßt bei richtiger Technik einen ausreichenden Grad von Elektivität erwarten, da positive Ergebnisse auch hier im wesentlichen nur nach Formolfixation erreicht werden. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß mit der Methode nach MASSON-HAMPERL nur die Abnahme einer reduzierenden Substanz nachgewiesen wird, also eine Eigenschaft, die nicht als spezifisch gelten kann. Dennoch sinkt die Zahl der argentaaffinen Zellen etwa parallel zu derjenigen der Diazozellen und damit auch parallel zum 5-HT-Gehalt bis nahe an die Nullgrenze heran. Diese Tatsache weist auf den Gehalt von 5-HT oder dessen Vorsubstanzen in der argentaaffinen basalen Granula hin - und damit auch auf die funktionelle Identität mit den beiden erstgenannten Kreisen. An Vorsubstanzen muß gedacht werden, da die argentaaffinen Zellen gegenüber den diazotierbaren zu Beginn des Versuches überwiegen. Es scheinen demnach in einem Teil der argentaaffinen Elemente Stoffe vorzuliegen, die zwar nach der Reserpinzufuhr ausgeschüttet werden (evtl. nach beschleunigtem Aufbau zu 5-HT), aber noch nicht reifes 5-HT darstellen, und daher nicht diazotierbar sind. Es muß aber auch die Möglichkeit erwogen werden, daß durch die argentaaffine Methode, die mit einem Umsatz des Reaktionsproduktes in der Zeiteinheit arbeitet, Spuren von 5-HT nachgewiesen werden, die sich mit den Substanzreaktionen nicht mehr erfassen lassen. In diesem Falle wäre die argentaaffine Methode zur Abgrenzung des gesamten "enterochromaffinen" Zellsystems noch geeigneter als die Diazokupplung. Eine exakte Differenzierung innerhalb des argentaaffinen Kreises läßt sich aufgrund unseres Versuches jedoch nicht durchführen.

Im Unterschied zu den bisher besprochenen Zellkreisen ist keine Schwankung in der Zahl jener Elemente nachweisbar, die sich nach Reserpingabe mittels der BODIAN-Reaktion darstellen lassen; (eine geringe Abnahme ist nicht verwertbar, da die Kontrollwerte ein gleichgerichtet begrenztes Absinken erkennen lassen (unspezifischer Effekt des Lösungsmittels)). Daher erscheint die Schlußfolgerung berechtigt, daß das so als argyrophil nachgewiesene, granuläre Substrat nicht identisch ist mit jener Substanz, die für den positiven Ausfall der Substanzreaktionen verantwortlich ist, - dem 5-HT-Komplex -, und daß somit keine Identität zwischen den argyrophilen und den "enterochromaffinen" Zellen zu bestehen braucht.

Bemerkenswert ist jedoch, daß gleichsinnig mit der 5-HT-Ausscheidung auch die Zahl derjenigen Zellen - allerdings nicht bis zur Nullgrenze - abnimmt, die durch die Standardmethode FEYRTERS (wesensgleich mit der BODIAN-Reaktion) erfaßbar bleiben. Nach Anwendung dieses Verfahrens ist also sehr wohl eine Abnahme jener Eigenschaften des Cytoplasmas zu verzeichnen, die für die Argyrophilie verantwortlich sind. Es darf allerdings die bereits erwähnte Tatsache nicht übersehen werden, daß bei Verlängerung der Reaktionszeit wesentlich mehr Zel-

len versilbert werden, und zwar umso mehr, als nach der Standardmethode ihre argyrophile Reaktionseigenschaft verloren haben. Dabei wird ein Höchstwert nicht überschritten, der etwa der Zahl jener Zellen, die sich nach der primär länger verlaufenden BODIAN-Reaktion versilbern lassen, entspricht. Dennoch kann man aufgrund des Schwundes eines Großteils der nach FEYRTER argyrophilen Zellen einen Zusammenhang der gesamten argyrophilen Granula mit dem 5-HT-Komplex vermuten. Welcher Art aber dieser Zusammenhang ist, darüber lassen sich bestenfalls Vermutungen anstellen. So wäre es denkbar, daß innerhalb einer argyrophil granulierten Zellart bei verlängerter Versilberung bzw. mittels der BODIAN-Reaktion Träger- oder Vorläufersubstanzen erfaßt werden, die in der Art eines Funktionszyklus (ERSPAMER (14)) mit dem 5-HT in Verbindung stehen. Solche Vorläufersubstanzen würden sich wiederum unterscheiden von den als möglich angenommenen argentaffinen (s. o.) Vorsubstanzen, da letztere in ihrer Gesamtheit Reserpin-sensibel wären. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß argyrophile Strukturen, die primär nichts mit dem 5-HT-Komplex zu tun haben, in der von uns untersuchten Örtlichkeit die Trägerstruktur des gleichfalls und schon nach kürzerer Versilberungsdauer argyrophilen 5-HT bilden. Jedenfalls muß an zwei, im Hinblick auf ihre Empfindlichkeit (Methode, Reaktionsdauer) unterschiedliche argyrophile Substanzen gedacht werden.

Es ist jedoch nicht möglich, aufgrund unseres Versuchs solche oder ähnliche Deutungen mit dem Anspruch auf Gültigkeit vorzunehmen. Das Ergebnis berechtigt nur zu der Aussage, daß 1. viele, aber durchaus nicht alle der argyrophilen, basalkörnigen Zellen des Darmepithels primär am 5-HT-Stoffwechsel beteiligt und daher "enterochromaffine" Elemente sind, 2. erhebliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der angewandten argyrophilen Methoden bestehen, 3. eine wahllose Darstellung unspezifischer Zellen bei einwandfreier Technik unwahrscheinlich ist, da die Zahl der argyrophilen Zellen bei verlängerter Versilberung nicht über einen bestimmten Höchstwert ansteigt.

Diesen Überlegungen entspricht das Ergebnis des Autolyse-Versuchs. Die hierbei nach der Standardmethode dargestellten Zellen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen, deren eine ihre Argyrophilie nach 6-stündiger Autolyse verliert. Diese Feststellung steht in gewissem Gegensatz zu jenen Literaturangaben, nach denen die argyrophilen Zellen in ihrer Gesamtheit noch 6 Stunden post mortem nachweisbar bleiben sollen. Wir fanden nur den kleineren Teil der argyrophilen Zellen nach der angegebenen Dauer noch erfaßbar, immerhin zu einem Zeitpunkt, an dem weder argentaffine noch diazotierbare Granula hervorgehoben werden konnte. Dieser Befund verbietet ebenfalls, die mittels der Substanzreaktionen darstellbaren "enterochromaffinen" Zellen der Gesamtheit der argyrophilen Darmepithelien gleichzusetzen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es bestehen Schwierigkeiten, den Kreis der "enterochromaffinen" Zellen exakt abzugrenzen, da sich die histochemischen Methoden, die zur Darstellung dieses Zellsystems dienen, in ihren Ergebnissen qualitativ und quantitativ überschneiden. Insbesondere differiert der Kreis argyrophiler, basalkörnter Zellen mit den übrigen Gruppen. (Siehe Zusammenfassung des 1. Abschnittes).
2. Um das Ausmaß funktioneller Zusammenhänge der unterschiedlichen Kreise zu prüfen, werden die Ergebnisse der erwähnten histochemischen Methoden nach Ausschüttung von 5-HT infolge einmaliger Reserpinzufuhr verglichen.
3. Es erfolgt im Laufe von 24 Stunden nach der Injektion eine Abnahme der durch die betreffenden Methoden dargestellten Zellen, und zwar in Übereinstimmung mit den biochemischen Befunden von PLETSCHER, SHORE und BRODIE.
4. Durch Diazokupplung sowie mittels der Reaktionen nach GIBBS und SCHMORL werden etwa gleichviel Zellen erfaßt. Die Schwankung der Zellzahl verläuft in diesen Gruppen gleichgerichtet. Sie entspricht recht genau dem Ausmaß der Abnahme des 5-HT-Gehalts in der Darmschleimhaut, wie ihn PLETSCHER, BRODIE und SHORE nachweisen konnten. - Es darf angenommen werden, daß die Zellen dieser drei Gruppen die eigentlichen 5-HT-haltigen, sogenannten "enterochromaffinen" Formen ausmachen.
5. Die im vorliegenden Untersuchungsobjekt etwa doppelt so häufig vorkommenden argentaffinen Zellen unterliegen ebenfalls der Reserpin-Einwirkung, und das in gleichem Ausmaß wie die Diazo-, Gibbs- und Schmorl-Zellen. Auch die Darstellbarkeit der argentaffinen Elemente hängt demnach vom 5-HT-Gehalt der Darmschleimhaut ab.
6. Eine ähnliche, jedoch nicht vollkommen gleichartige Schwankung der Zellzahl lassen die nach FEYRTER versilberten Zellen erkennen. Die Hundert-Grenze wird nicht überschritten.
Die nach BODIAN dargestellten argyrophilen Zellen unterliegen dem Reserpin-Effekt nicht.
Bei verlängerter Reaktionsdauer werden umso mehr Zellen versilbert, je mehr Elemente ihre Argyrophilie (nach der Standardmethode) verloren zu haben scheinen. Jedoch steigt die Zahl der zusätzlich versilberten Zellen nicht über einen Höchstwert an, der sich mit der BODIAN-Methode offenbar von vornherein erreichen läßt.

7. Künstliche Autolyse bringt nach 6 Stunden Diazotierbarkeit und Argentaffinität vollkommen zum Verschwinden, während die Argyrophilie in geringem Umfang erhalten bleibt.
8. Die geschilderten Befunde dienen als Grundlage der Diskussion über die Möglichkeit der Abgrenzung der "enterochromaffinen" Zellen mittels der angewandten histochemischen Methoden.

TABELLE I

Zahl der diazotierbaren Zellen nach Reserpin-Injektion und in den Kontroll-Schnitten
in Abhängigkeit von der Zeit

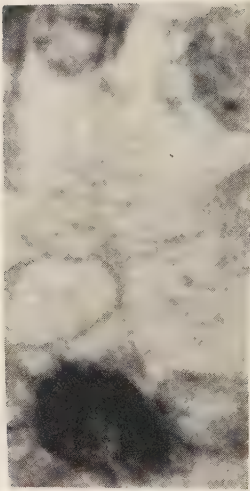
Stunden nach dem Tode	Zellzahl nach Re- serpin-Injektion (Mittelwert aus vier Zählungen)	Mittlerer Fehler (Epsilon +/-)	Zellzahl in den Kontrollschnitten (Mittelwert aus vier Zählungen)	Mittlerer Fehler (Epsilon +/-)
1/2 h	148	12,20	288	12,20
1 h	209	12,04	213	3,85
2 h	186	28,26	167	18,81
3 h	124	8,14	427	36,70
4 h	29	1,23	124	3,58
6 h	64	5,14	166	1,00
16 h	14	1,73	142	3,80
24 h	0	0	196	3,85
48 h	74	6,35	251	17,51
72 h	15	3,12	321	7,32
120 h	135	18,23	245	6,89
168 h	141	4,70	105	5,44

TABELLE II

Zahl der mit den unterschiedlichen histochemischen Reaktionen darstellbaren Zellen in zeitlicher Abhängigkeit von der Autolyse

Stunden nach Autolyse- beginn	Zahl der erfaßbaren Zellen nach			
	Diazotierung	Gibbs	Hamperl	Feyrter
1 h	332	267	471	479
5 h	157	178	148	469
6 h	0	0	0	179

ABBILDUNG I



- a -



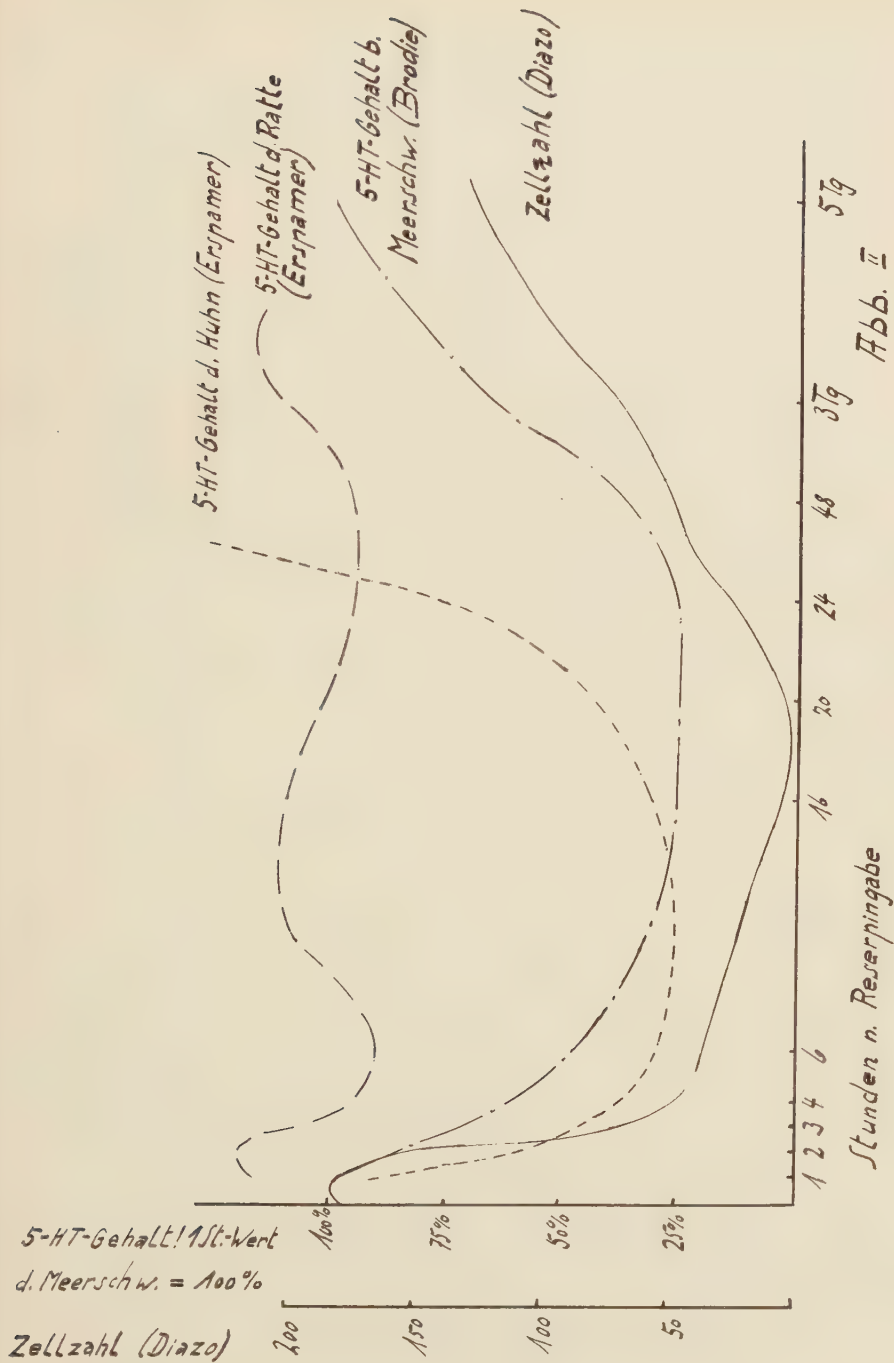
- b -



- c -

Verschiedene Funktionszustände "enterochromaffiner", diazotierter Zellen,

- | | |
|------------------------------------|--|
| a) vor Reserpinzufuhr: | In der Schnittebene ist das Plasma angefüllt mit einer tiefroten Granulation. |
| b) 4 Stunden nach Reserpinzufuhr: | Die Lagerung der Granula erscheint aufgelockert. Die einzelnen Körnergruppen werden durch ungefärbte oder schwach und diffus hellrot gefärbte Plasmastraßen und Vakuolen getrennt. |
| c) 16 Stunden nach Reserpinzufuhr: | Das Cytoplasma läßt keine deutliche granuläre Strukturierung mehr erkennen. Kleinste rötliche Granula zeigen, daß es sich um eine ursprünglich diazotierbare Zelle handelt. |





Stunden n. Reserpingabe

Abb. III

1. Barter, R. und A.E.G. Pearse: Detection of 5-hydroxytryptamine in mammalian enterochromaffin cells.
Nature (Lond.) 172, 810 (1953).
2. - Mammalian enterochromaffin cells as the source of serotonin (5-hydroxytryptamine)
Journal Path. Bact. 69, 25 (1955).
3. Ciaccio, C. Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. *C.r.Soc. Biol. Paris* 60, 76 (1906).
4. - Sopra speciali cellule granulose della mucosa intestinale. *Arch. ital. Anat.* 6, 482, (1907).
5. Clara, M. Die basalgekörnten Zellen im Darmepithel der Wirbeltiere. *Erg. Anat. Entwickl. Gesch.* 30, 240 (1933).
6. - und F. Canal: Histochemische Untersuchungen an den Körnchen in den basalgekörnten Zellen des Darmepithels. *Z. Zellforschung* 15, 801 (1932).
7. Cordier, R. A propos de la signification physiologique de la cellule argentaffine.
C.r.Soc.Biol. Paris 93, (1925).
8. - Recherches morphologiques et expérimentales sur la cellule chromo-argentaffine de l'épithelium intestinale des vertébrés.
Arch. de Biol. 36, (1926).
9. - und L. Lison: Etude histochemique de la substance chromo-argentaffine de la cellule de Kultschitzky.
Bull. Histol. appl. 7, 140 (1930).
10. Danish, F. Zur Histogenese der sogenannten Appendixcarinoide.
Beitr. path. Anat. 72, 687 (1924).
11. Erös, G. Über die argentaffinen Zellen der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes.
Frankf. Z. Path. 36, 402 (1928).
12. - Über die Bedeutung der argentaffinen Zellen.
Frankf. Z. Path. 40, 155 (1931).
13. - Eine neue Darstellungsmethode der sogenannten "gelben" argentaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes.
Zbl. Path. 54, 385 (1932).

14. Erspamer, V. Die enterochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen. Virchow's Arch. 297, 70 (1936).
15. - Caratteristiche delle cellule enterochromaffini tipiche e delle cellule preenterochromaffini argentofile. Anat. Anz. 86, 379 (1938)
16. - Il sistema enterochromaffine ed i suoi rapporti con il sistema insulare. Z. Anat. Entw. Gesch. 109, 586 (1939).
17. - Pharmakologische Studien über Enteramin. I. Mitteilung: Über die Wirkung von Acetonextrakten der Kaninchenmagenschleimhaut auf den Blutdruck und auf isolierte überlebende Organe. II. Mitteilung: Über einige Eigenschaften des Enteramins, sowie über die Abgrenzung des Enteramins von den anderen wirksamen Gewebsprodukten. Arch. exp. Path. Pharmacol. 196, 343-390 (1940).
18. - Ricerche chimiche e farmacologiche sugli estratti di ghiandola ipobranchiale di Murex trunculus, Murex brandaris e Tritonalia erinacea. IV. Presenza negli estratti di enteramina o di una sostanza enteraminosimile. Arch. int. Pharmacodyn. 76, 308 (1948).
19. - Observations on the Metabolism of Endogenous 5-hydroxytryptamine (Enteramine) in the Rat. Experientia 10, 471 (1954).
20. - Observations on the 5-hydroxytryptamine (Enteramine) Release Caused by Reserpine in the Rat. Experientia 12, 63 (1956).
21. - Release of 5-hydroxytryptamine by Reserpine. The Lancet 511, 270 (1956).
22. - und G. Boretti: Identification of Enteramine and Enteramine-Related Substances in Extracts of Posterior Salivary Glands of Octopus vulgaris by Paper Chromatography. Experientia 6, 348 (1950).
23. - und M. Vialli: Presence of Enteramine in the Skin of Amphibia. Nature (Lond.) 167, 1033 (1951).

24. Erspamer, V. und B. Asero: Identification of Enteramine, the Specific Hormone of the Enterochromaffin Cell System, as 5-Hydroxytryptamine. Nature (Lond.) 169, 800 (1952).
25. Feyrter, F. Carcinoid und Carcinom. Ergebn. d. allgem. Path. 29, 305 (1934).
26. - Über die These von den peripheren endokrinen Drüsen. Wien, Z. f. inn. Med. Heft 1, 10 (1946).
27. - Über die argyrophilen Epithelzellen des Menschen. Verh. Deut. Ges. Path. 33, 155 (1949).
28. - Zur Normung der Silberimpragnation neutraler und nicht neutraler Gewebe. Virchow's Arch. 320, 564 (1951).
29. - Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien - Düsseldorf: Wilhelm Maudrich, 1953.
30. Gomori, G. Histochemistry of the Enterochromaffin Substance. J. Histochem. Cytochem. 2, 50 (1954).
31. Hamperl, H. Über die gelben (chromaffinen) Zellen im Epithel des Verdauungstraktes. Z. mikros.-anat. Forsch. 2, 506 (1925).
32. - Über die gelben (chromaffinen) Zellen im gesunden und kranken Magendarmschlauch. Virchow's Arch. 266, 509 (1927).
33. - Was sind argentaffine Zellen? Virchow's Arch. 286, 811 (1932).
34. - Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. Virchow's Arch. 292, 1, (1934).
35. - Über argyrophile Zellen. Virchow's Arch. 321, 482 (1952).
36. Hellweg, G. Über Vorkommen und gegenseitiges Verhalten der argentaffinen und argyrophilen Zellen im menschlichen Darmtrakt. Z. f. Zellforsch. 36, 546 (1952).

37. Kaufmann-Wolf, M. Kurze Notiz über Belegzellen,
Panethsche Zellen und basalgekörnte Zellen im Darm
des Menschen.
Anat. Anz. 39, 670 (1911).
38. Kull, H. Die "basalgekörnten Zellen" des Dünndarmepithels.
Arch. mikros. Anat. 81, 185 (1912).
39. - Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes.
Z. mikros.-anat. Forsch. 2, 163 (1925).
40. Kultschitzky, N. Zur Frage über den Bau des Darmkanals.
Arch. mikros. Anat. 49, 7 (1897).
41. Langemann, H. Oxytryptamin (Serotonin) als neues Hormon.
Schweiz. med. Wschr. 85. Jhrg., Nr. 40, 957 (1955).
42. Lembeck, F. 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumour.
Nature (Lond.) 172, 910 (1953).
43. - Karzinoide.
Schweiz. med. Wschr. 86. Jhrg., Nr. 34, 943 (1956).
44. - und W. Klementsitz: Papierchromatographische
Untersuchungen über die Reaktionsprodukte des
Oxytryptamins mit Formaldehyd.
Arch. exp. Path. u. Pharm. 225, 129 (1955).
45. - und K. Neuhold: Nachweis von 5-Oxytryptamin im
Harn.
Arch. exp. Path. u. Pharm. 226, 456, (1955).
46. Lison, L. Histochemie et Cytochimie
Animales, 2, ed. Paris, p. 72 (1953).
47. Masson, P. La glande endocrine de l'intestion chez l'homme.
C.r.Acad. Sci. Paris, 158, 59 (1914).
48. - Appendicite neurogene et Carcinoides.
Ann. d'anat. path. 1, 3 (1924).
49. - Carcinoids (argentaffin-celltumours) and nerve
hyperplasia of the appendicular mucosa.
Amer. J. Path. 4, 182 (1928).
50. Patzelt, V. Der Darm. Handb. mikros. Anat. d. Menschen,
herausgegeben von W.v. Moellendorf.
Bd. 5, Teil 3, 1 (1936).

51. Pearse, A.E.G. Histochemistry.
London: J. u. A. Churchill, 1953.
52. Pletscher, A., A. Shore und B. B. Brodie:
Serotonin release as possible mechanism of
reserpine action.
Science 122, 374 (1955).
53. Ratzenhofer, M. und F. Lembeck: Über den Gehalt an 5-Oxytryptamin
in Carcinoiden des Darmtraktes.
Z. f. Krebsforschung 60, 169 (1954).
54. Schmidt, J. E. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie
einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen
Darmkanals.
Arch. mikros. Anat. 66, 12 (1905).
55. Sheperd, D. M., G.B. West und V. Erespamer:
Detection of 5-hydroxytryptamin by paper
chromatography.
Nature (Lond.) 172, 357 (1953).
56. Thever, I. Über die enterochromaffinen Zellen der Haussäuge-
tiere.
Z. mikros.-anat. Forsch. 21, 462 (1930).
57. Törö, E. Über enterochromaffine Zellen.
Verh. deut. anat. Ges. 38,
Anat. Anz. 67, Erg. Heft (1929).
58. Verne, J. La réaction chromaffine en histologie et sa significa-
tion.
Bull. Soc. de Chimie biol. Paris 5, (1922).
59. Zbinden, G., A. Pletscher und A. Studer:
Regionäre Unterschiede der Reserpinwirkung auf
enterochromaffine Zellen und 5-Hydroxytryptamin-
Gehalt im Magen-Darm-Trakt.
Schweiz. med. Wschr. 87, 629 (1957).

L E B E N S L A U F

Am 9. Juli 1932 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Rolf Loewer und seiner Ehefrau Adelaide, geb. Hammer, in Hamburg geboren.

Meine Kindheits- und Schuljahre verbrachte ich ohne Unterbrechung in dieser Stadt. Im Anschluß an die vierjährige Grundschulzeit besuchte ich zunächst die Hansa-Schule in Hamburg-Bergedorf und nach einer längeren, durch den Krieg bedingten Unterbrechung, das Hamburger Wilhelm-Gymnasium, wo ich im Februar 1952 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1952 wurde ich in der Staatswissenschaftlichen Fakultät in Hamburg immatrikuliert. Jedoch bereits im Wintersemester 1952/1953 entschloß ich mich, Medizin zu studieren. Vom Sommersemester 1953 an besuchte ich die Universität in Freiburg i. Br. Hier bestand ich im Oktober 1955 die ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester belegte ich Vorlesungen zunächst in Hamburg, vom Sommersemester 1956 bis zum Wintersemester 1956/1957 in München und vom Sommersemester 1957 an wiederum an der Universität Hamburg. Im März 1959 legte ich dort die ärztliche Prüfung ab.

Während der Semesterferien famulierte ich am Pathologischen Institut der Universität München, am Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg sowie an der Universitätsklinik in Hamburg-Eppendorf.

Seit Mai 1959 bin ich als Medizinalassistent tätig. Zunächst arbeitete ich sechs Monate lang auf der gynäkologischen Station des Bethesda-Krankenhauses in Hamburg-Bergedorf; die folgenden acht Monate verbrachte ich an der Kinderklinik in Hamburg-Eppendorf und die Monate Juli bis Dezember 1960 an der dortigen II. Medizinischen Klinik. Seit Januar 1961 bin ich in der II. chirurgischen Abteilung des Hafenkrankenhauses in Hamburg tätig.

